

Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen

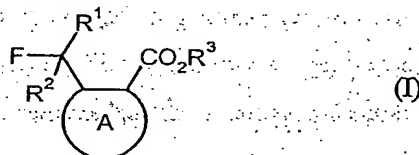
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen durch Umsetzung der entsprechenden chlormethyl-substituierten Verbindung mit einem Fluorierungsmittel.

Es ist bereits bekannt, dass man 3-(Difluormethyl)- bzw. 3-(Fluordichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureester erhalten kann, indem man das entsprechend halogenierte 2-(Ethoxymethylen)-methylacetoacetat mit Methylhydrazin umsetzt (vgl. WO 92/12970 und WO 93/11117).

Weiterhin ist bekannt, dass man 5-Chlorpyrazol-4-carboxaldehyd-Derivate mit Kaliumfluorid in Dimethylformamid zu der entsprechenden 5-Fluor-Verbindung umsetzen kann (vgl. WO 93/11117).

Die Umwandlung von Heterocyclen, die durch Mono-, Di- oder Trichlormethyl substituiert sind, in fluorierte Analoga ist bisher nur für Pyridinderivate bekannt. Da chlorierte Vorprodukte zur Herstellung von Heterocyclen häufig leichter zugänglich sind als die entsprechenden Fluorverbindungen, besteht Bedarf an einem Verfahren, das es erlaubt, chlorierte Heterocyclen direkt zu fluorieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist also ein Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I)



in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

$R^3$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

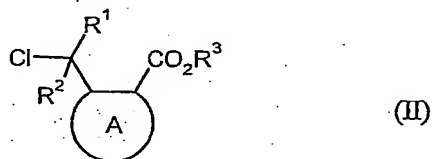
A für einen 5-gliedrigen Heterocyclus steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch  $R^4$  substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch  $R^4$  substituiert ist, und Oxazol, welches in 2-Position durch  $R^4$  substituiert ist,

$R^4$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder Phenyl steht.

dadurch gekennzeichnet, dass man

BEST AVAILABLE COPY

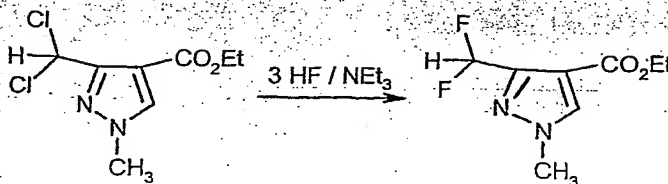
a) chlormethyl-substituierte Heterocyklen der Formel (II)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
in Gegenwart eines Fluorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdün-  
nungsmittels umgesetzt.

Überraschenderweise lassen sich die fluormethyl-substituierten Heterocyklen der Formel (I) unter den erfindungsgemäßen Bedingungen mit guten Ausbeuten in hoher Reinheit und Selektivität herstellen. Die Herstellung von Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder Mono-fluormethyl-substituierten aromati-  
schen Verbindungen aus den entsprechend chlorierten Verbindungen durch Halogenaustausch ist für  
Phenyl- und einige 3-Trihalogenalkyl-pyridin-Derivate zwar bekannt, doch müssen bei diesen Ver-  
fahren drastische Bedingungen wie der Einsatz von HF, hohen Temperaturen und Druck angewendet  
werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen würde der Fachmann im Fall von Pyrazol-, Thiazol- und  
anderen heterocyclischen Verbindungen, die durch Trichlormethyl oder durch das empfindlichere  
und weniger stabile Dichlormethyl substituiert sind, die Zersetzung des Heterocyclus erwarten (z.B.  
durch Polymerisation, Hydrolyse oder die Bildung von Säuren und Aldehyden). Dieser Zersetzungs-  
prozess wird sogar beschleunigt, wenn z.B. eine Dichlormethyl-Gruppe direkt mit einem Elektronen-  
paar eines Stickstoffatoms konjugiert ist, wie das bei 3-Halogenalkyl-substituierten Pyrazolen der Fall  
ist. Außerdem ist die Fluorierung von Verbindungen mit einem Substituenten in ortho-Position, ins-  
besondere wenn es sich dabei um die räumlich große und elektronenziehende Carbonsäureester-  
Gruppe handelt, aus sterischen und elektronischen Gründen deutlich schwieriger durchzuführen.  
Denn unter stark sauren Bedingungen (z.B. beim Einsatz von HF oder dessen Derivaten) wird die  
Carbonsäureester-Gruppe normalerweise verseift und bildet einen Ring mit der benachbarten Tri-  
chlormethyl- oder Dichlormethyl-Gruppe. Um so überraschender ist es, dass mit dem erfindungsge-  
mäßigen Verfahren die fluormethyl-substituierten Heterocyklen der Formel (I) in guten Ausbeuten  
erhalten werden können.

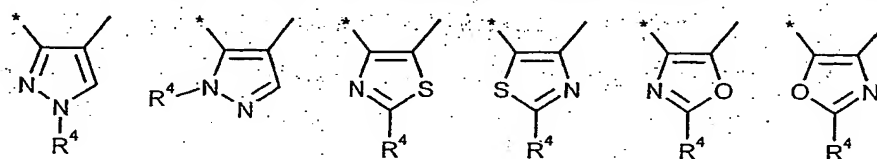
Verwendet man beispielsweise 3-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester als  
Ausgangsstoff und Triethylamin(tris)hydrofluorid als Fluorierungsmittel, kann das erfindungsgemäße  
Verfahren (a) durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



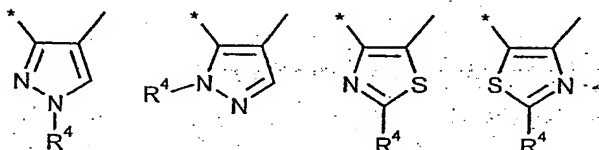
Die bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Ausgangsstoffe verwendeten chlor-methyl-substituierte Heterocyclen sind durch die Formel (II) allgemein definiert. Die Substituenten haben folgende bevorzugte Bedeutungen:

- 5  $R^1$  steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.  
 $R^2$  steht bevorzugt für Wasserstoff, Fluor oder Chlor.  
 $R^3$  steht bevorzugt für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl oder tert-Butyl, ganz besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl.

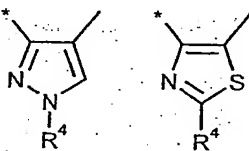
- 10 A steht bevorzugt für einen 5-gliedrigen Heterocyclen ausgewählt aus der Reihe



besonders bevorzugt für einen 5-gliedrigen Heterocyclen ausgewählt aus der Reihe



ganz besonders bevorzugt für einen 5-gliedrigen Heterocyclen ausgewählt aus der Reihe



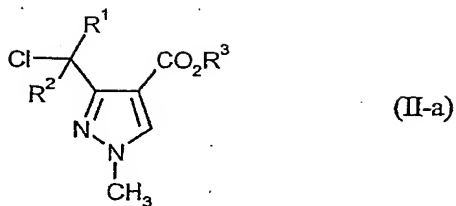
15

wobei jeweils die mit \* markierte Bindung mit der  $-CClR^1R^2$ -Gruppe und die andere Bindung mit der Estergruppe verbunden ist,

- $R^4$  steht bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Phenyl, ganz  
 20 besonders bevorzugt für Methyl.

Bevorzugt werden chlormethyl-substituierte Heterocyclen, der Formel (II) als Ausgangsstoff eingesetzt, in welcher  $R^1$  für Chlor und  $R^2$  für Wasserstoff steht.

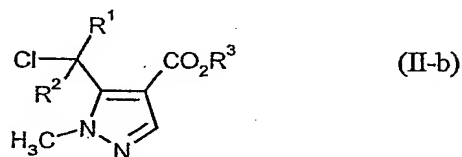
- 25 Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-a)



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-a), in welcher R<sup>1</sup> für Chlor, R<sup>2</sup> für Wasserstoff und R<sup>3</sup> für Methyl oder Ethyl steht.

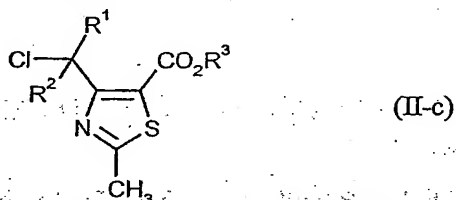
Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind ebenfalls besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-b)



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-b), in welcher R<sup>1</sup> für Chlor, R<sup>2</sup> für Wasserstoff und R<sup>3</sup> für Methyl oder Ethyl steht.

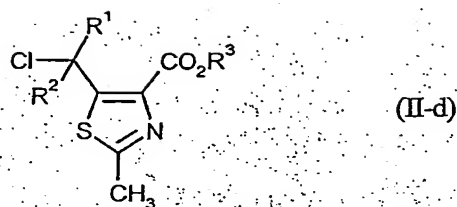
Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind ebenfalls besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-c)



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-c), in welcher R<sup>1</sup> für Chlor, R<sup>2</sup> für Wasserstoff und R<sup>3</sup> für Methyl oder Ethyl steht.

Als Ausgangsstoffe der Formel (II) sind ebenfalls besonders bevorzugt chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II-d)



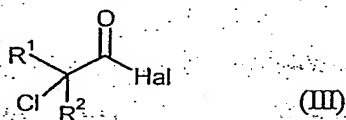
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II-d), in welcher  $R^1$  für Chlor,  $R^2$  für Wasserstoff und  $R^3$  für Methyl oder Ethyl steht.

Chlormethyl-substituierte Heterocyklen der Formel (II) sind teilweise bekannt (vgl. WO 92/12970, WO 93/11117 und The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiazole and its derivatives, Jaques Metzger (ed.), Vol. 34, Part 1-3, John Wiley and Sons, New York, 1979).

10 3-Halogenmethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureester lassen sich herstellen, indem man

b) Säurehalogenide der Formel (III)

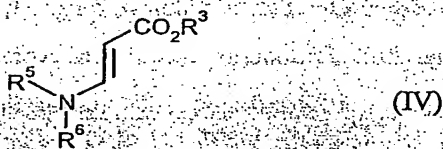


in welcher

15  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht,

mit Dialkylaminoacrylsäureestern der Formel (IV)



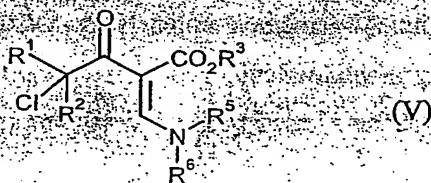
in welcher

20  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen hat,

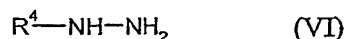
$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl stehen,

in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel (z.B. Toluol) in Gegenwart einer Base (z.B. Natriumhydroxid oder Pyridin) umsetzt,

und die so erhaltenen 2-Dihalogenacyl-3-amino-acrylsäureester der Formel (V)



in welcher  $R^1, R^2, R^3, R^5$  und  $R^6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
mit Hydrazin-Derivaten der Formel (VI)



in welcher  $R^4$  die oben angegebenen Bedeutungen hat,  
in Gegenwart eines Verdünnungsmittels (z.B. Toluol) umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (a) wird in Gegenwart eines Fluorierungsmittels durchgeführt. Hierzu kommen alle für solche Reaktionen üblichen Fluorierungsmittel infrage. Vorzugsweise verwendbar sind z.B. Alkalifluoride wie Natriumfluorid, Kaliumfluorid und Caesiumfluorid, Cobalt(III)-fluorid, Halogenfluoride, Antimonfluoride, Molybdänfluorid, Fluorwasserstoff, Fluorwasserstoff/  
10 Pyridin-Gemische, tertiäre Ammoniumhydrofluoride oder Trialkylaminhydrofluoride der allgemeinen Formel  $n \text{ HF} / \text{N(Alk)}_3$  (wobei  $n$  für 1, 2, oder 3, bevorzugt für 2 oder 3, und Alk für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bevorzugt für Ethyl oder  $n$ -Butyl, steht). Besonders bevorzugt verwendet man  $3 \text{ HF} / \text{N(Et)}_3$  (Franz Reagenz),  $3 \text{ HF} / \text{N(n-Bu)}_3$  und  $\text{HF/Pyridin}$  (Olah's Reagenz). Ganz besonders bevorzugt verwendet  
15 man  $3 \text{ HF} / \text{N(Et)}_3$  (Franz Reagenz) oder  $3 \text{ HF} / \text{N(n-Bu)}_3$ .

Das erfindungsgemäße Verfahren wird gegebenenfalls in Anwesenheit eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Vorzugsweise verwendbar sind Nitrile, wie Acetonitril; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlor-  
20 ethan, Trifluorchlormethan, 1,1,2-Trifluor-1,2,2-trichlorethan, 1,1,1-Trifluor-2,2,2-trichlorethan oder Trichlorethan; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Petroether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol oder Decalin; Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Methyl-tert-Amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan oder Anisol; Diethylenglykol. Besonders bevorzugt verwendet man Acetonitril,  
25 Toluol, Chlorbenzol, Trifluorchlormethan, 1,1,2-Trifluor-1,2,2-trichlorethan, 1,1,1-Trifluor-2,2,2-trichlorethan, Dioxan oder Diethylenglykol.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann innerhalb eines relativ großen Temperaturbereichs gearbeitet werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von  $80^\circ\text{C}$  bis  
30  $170^\circ\text{C}$  oder im Bereich von  $20^\circ\text{C}$  bis  $170^\circ\text{C}$ , bevorzugt bei Temperaturen von  $120^\circ\text{C}$  bis  $150^\circ\text{C}$  oder  $100^\circ\text{C}$  bis  $150^\circ\text{C}$ .

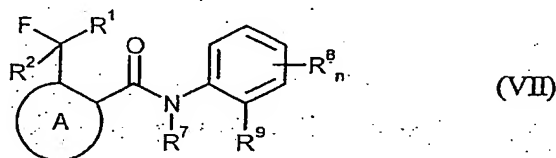
Das erfindungsgemäße Verfahren wird im Allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem oder vermindertem Druck – im Allgemeinen zwischen 0,1 bar  
35 und 50 bar, bevorzugt zwischen 1 bar und 10 bar – zu arbeiten.

Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Ansatzgröße in einem größeren Bereich von 1 h bis 20 h, bevorzugt von 6 h bis 12 h gewählt werden.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol chlormethyl-substituierte Heterocyclus der Formel (II) im Allgemeinen zwischen 1 Mol und 3 Mol an gebundenem HF, vorzugsweise zwischen 1 Mol und 1.5 Mol je Chloratom an Fluorierungsmittel ein.

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbaren fluormethyl-substituierten Heterocyclus der Formel (I) sind wertvolle Vorstufen für die Herstellung von halogenmethyl-substituierten Pyrazolyl-, Thiazolyl- und Oxazolylcarboxamide, welche fungizide Wirkstoffe darstellen (vgl. WO 03/070705).

So werden z.B. fungizid wirksame Carboxamide der Formel (VII)



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

$R^7$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkylthio,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkylsulfonyl, Halogen- $C_1$ - $C_4$ -alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; Formyl, Formyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl, ( $C_1$ - $C_3$ -Alkyl)carbonyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl, ( $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy)carbonyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl; Halogen-( $C_1$ - $C_3$ -alkyl)carbonyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl, Halogen-( $C_1$ - $C_3$ -alkoxy)carbonyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl mit jeweils 1 bis 13 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; ( $C_1$ - $C_8$ -Alkyl)carbonyl, ( $C_1$ - $C_8$ -Alkoxy)carbonyl, ( $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl)carbonyl, ( $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl)carbonyl, ( $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl)carbonyl, ( $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkoxy)carbonyl, (Halogen- $C_1$ - $C_4$ -alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl)carbonyl, ( $C_3$ - $C_8$ -Halogencycloalkyl)carbonyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; oder  $-C(=O)C(=O)R^{10}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$  oder  $-CH_2NR^{13}R^{14}$  steht,

$R^8$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, iso-Propyl, Methylthio oder Trifluormethyl steht,

n für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1 oder 2 steht,

$R^9$  für gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_2$ -Halogenalkyl oder  $C_1$ - $C_2$ -Halogenalkoxy mit jeweils 1 bis 5 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, Hydroxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogen-

alkoxyimino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, oder bei zwei benachbarten Substituenten aus Difluormethylen-dioxy oder Tetrafluorethyldioxy;

oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Bicycloalkyl;

5 oder unsubstituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl oder für einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl substituiert sein kann;

10 oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkynyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl substituiert sein kann;

15 R<sup>10</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen steht,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Halogenalkyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

20 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden; wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR<sup>15</sup> enthalten kann,

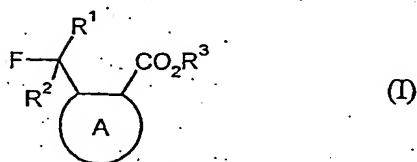
25 R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

30 R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden; wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder NR<sup>15</sup> enthalten kann,

35 R<sup>15</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

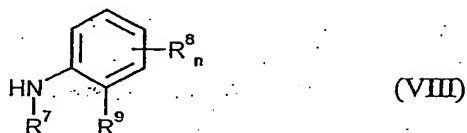


erhalten, indem man fluormethyl-substituierte Heterocyclus der Formel (I)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 5 in Anwesenheit einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels verseift und die freie Säure anschließend entweder in Gegenwart eines Chlorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in das entsprechende Säurechlorid überführt oder die freie Säure direkt mit Anilin-Derivaten der Formel (VIII)



- 10 in welcher  $R^7$ ,  $R^8$ , n und  $R^9$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

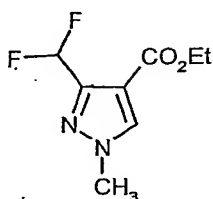
gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

15

Das erfindungsgemäße Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclus der Formel (I) wird in den nachstehenden Beispielen beschrieben, welche die obige Beschreibung weiter illustrieren. Die Beispiele sind jedoch nicht in einschränkender Weise zu interpretieren.

## Herstellungsbeispiele

### Beispiel 1



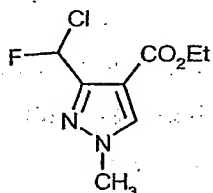
- 5 3-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester (37.9 g, 0.16 mol) und Triethylamintris(hydrofluorid) (80 g, 0.49 mol) wurden in einem Autoklav 8 h bei 145°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 200 ml Wasser verdünnt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet.
- 10 Man erhielt 28.5 g (87 % der Theorie) von 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester Produkt mit dem Schmelzpunkt 43-46°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.35$  (t, 3H); 3.96 (t, 3H); 4.31 (q,  $\text{CH}_2$ ); 7.10 (t,  $\text{CF}_2\text{H}$ ); 7.90 (s, 1H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -117.2$  (d,  $J = 55.4$  Hz) ppm.

15

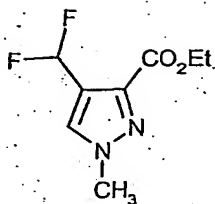
### Beispiel 2



- 3-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester 37.9 g (0.16 mol) und Triethylamintris(hydrofluorid) 80 g (0.49 mol) wurden in einem Autoklav 8 h bei 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 200 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert.
- 20 Das gewünschte Produkt wurde durch Chromatographie von 3-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester abgetrennt und isoliert.

- Man erhielt 20 g (56 % der Theorie) von 3-(Fluorchlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester.
- 25

$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -133.8$  (d,  $J = 47.5$  Hz) ppm.

Beispiel 3

4-(Dichlormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester 37.9 g (0.16 mol) und Triethylamintris(hydrofluorid) 80 g (0.49 mol) wurden in einem Autoklav 8 h bei 160°C erhitzt. Das  
5 Reaktionsgemisch wurde dann mit 200 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Das gewünschte Produkt wurde durch Chromatographie gereinigt und isoliert.

Man erhielt 26.8 g (75 % der Theorie) von 4-(Difluormethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester mit dem Schmelzpunkt 30-31°C.

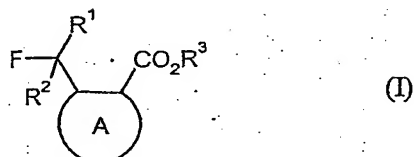
10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.37 (t, 3H); 4.07 (t, 3H); 4.31 (q,  $\text{CH}_2$ ); 7.49 (t,  $\text{CF}_2\text{H}$ ); 7.86 (s, 1H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -117.2 (d,  $J$  = 54.7 Hz) ppm.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I)



in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

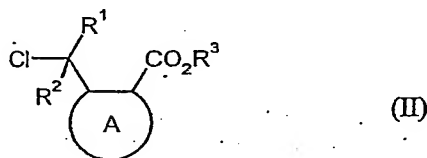
$R^3$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

A für einen 5-gliedrigen Heterocyclen steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch  $R^4$  substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch  $R^4$  substituiert ist, und Oxazol, welches in 2-Position durch  $R^4$  substituiert ist,

$R^4$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder Phenyl steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart eines Fluorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

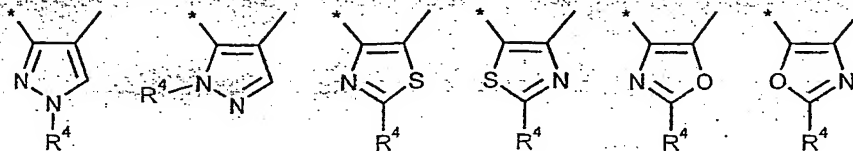
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II) einsetzt, in welcher

$R^1$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

$R^3$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

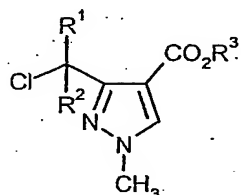
A für einen 5-gliedrigen Heterocyclen steht, ausgewählt aus der Reihe



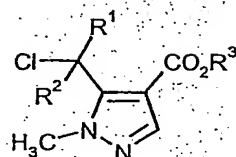
wobei jeweils die mit \* markierte Bindung mit der  $-CClR^1R^2$ -Gruppe und die andere Bindung mit der Estergruppe verbunden ist,

$R^4$  für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl steht.

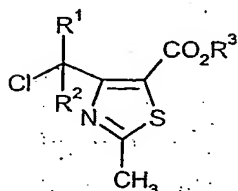
3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe eine der folgenden Verbindungen der Formeln (II-a), (II-b), (II-c) oder (II-d) einsetzt



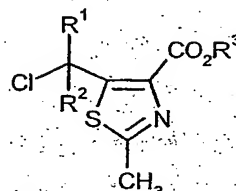
(II-a)



(II-b)



(II-c)



(II-d)

in welchen jeweils  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen haben.

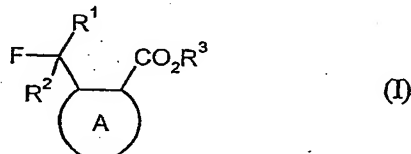
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  für Chlor,  $R^2$  für Wasserstoff und  $R^3$  für Methyl oder Ethyl steht.

5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Fluorierungsmittel Alkalifluoride, Cobalt(III)-fluorid, Halogenfluoride, Antimonfluoride, Molybdänfluorid, Fluorwasserstoff, Fluorwasserstoff/Pyridin-Gemische, tertiäre Ammoniumhydrofluoride oder Trialkylaminhydrofluoride der allgemeinen Formel  $n HF / N(Alk)_3$  (wobei  $n$  für 1, 2, oder 3, und Alk für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht) einsetzt.

6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Fluorierungsmittel  $3 HF / N(Et)_3$  (Franz Reagenz),  $3 HF / N(n-Bu)_3$  oder  $HF/Pyridin$  (Olah's Reagenz) einsetzt.

7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Fluorierungsmittel  $3 HF / N(Et)_3$  (Franz Reagenz) oder  $3 HF / N(n-Bu)_3$  einsetzt.

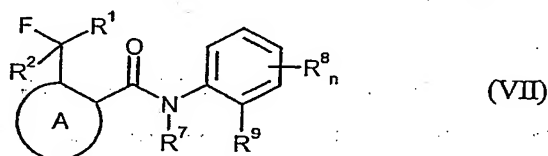
8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man bei Temperaturen von 80°C bis 170°C durchführt.
9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man bei Temperaturen von 120°C bis 150°C durchführt.
10. Verwendung von fluormethyl-substituierten Heterocyclen der Formel (I)



in welcher

- 10  $R^1$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
 $R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
 $R^3$  für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,  
 A für einen 5-gliedrigen Heterocyclen steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch  $R^4$  substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch  $R^4$  substituiert ist, und Oxazol, welches in 2-Position durch  $R^4$  substituiert ist,  
 15  $R^4$  für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Phenyl steht,

zum Herstellen von fungizid wirksamen Carboxamiden der Formel (VII)



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 20  $R^7$  für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkylsulfonyl, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Halogenalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; Formyl, Formyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl)carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy)carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Halogen-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl)carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, Halogen-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkoxy)carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl mit jeweils 1 bis 13 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl)carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy)carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)carbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl)carbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl)carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkoxy)carbonyl, (Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)carbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-

Halogencycloalkyl)carbonyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; oder  $-C(=O)C(=O)R^{10}$ ,  $-CONR^{11}R^{12}$  oder  $-CH_2NR^{13}R^{14}$  steht,

$R^8$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, iso-Propyl, Methylthio oder Trifluormethyl steht,

5  $n$  für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1 oder 2 steht,

$R^9$  für gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_2$ -Halogenalkyl oder  $C_1$ - $C_2$ -Halogenalkoxy mit jeweils 1 bis 5 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, Hydroxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkoxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, oder bei zwei benachbarten Substituenten aus Difluormethylenedioxy oder Tetrafluorethylenedioxy; oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiertes  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Bicycloalkyl,

15 oder unsubstituiertes  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkyl oder für einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl substituiertes  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und/oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl substituiert sein kann,

20 oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl substituiertes  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkynyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und/oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl substituiert sein kann,

25  $R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_8$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkoxy, Halogen- $C_1$ - $C_4$ -alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen steht,

30  $R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_8$ -Halogenalkyl, Halogen- $C_1$ - $C_4$ -alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

35  $R^{11}$  und  $R^{12}$  außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclen mit 5 bis 8 Ringatomen bilden,

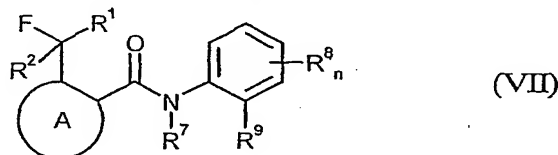
wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder  $\text{NR}^{15}$  enthalten kann,

$\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ;  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Halogenalkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halogencycloalkyl}$  mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

$\text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder  $\text{NR}^{15}$  enthalten kann,

$\text{R}^{15}$  für Wasserstoff oder  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$  steht.

11. Verfahren zum Herstellen von fungizid wirksamen Carboxamiden der Formel (VII)



in welcher

$\text{R}^1$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

$\text{R}^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

A für einen 5-gliedrigen Heterocyclus steht, ausgewählt aus der Reihe Pyrazol, welches in 1-Position durch  $\text{R}^4$  substituiert ist, Thiazol, welches in 2-Position durch  $\text{R}^4$  substituiert ist, und Oxazol, welches in 2-Position durch  $\text{R}^4$  substituiert ist,

$\text{R}^4$  für  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylthio-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$  oder Phenyl steht,

$\text{R}^7$  für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfinyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulfonyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ ;  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Halogenalkyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkylthio}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkylsulfinyl}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkylsulfonyl}$ , Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halogencycloalkyl}$  mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; Formyl, Formyl- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl})\text{carbonyl-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxy})\text{carbonyl-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl}$ ; Halogen- $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl})\text{carbonyl-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl}$ , Halogen- $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkoxy})\text{carbonyl-}\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl}$  mit jeweils 1 bis 13 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen;  $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})\text{carbonyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkoxy})\text{carbonyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{carbonyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl})\text{carbonyl}$ ;  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Halogenalkyl})\text{carbonyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Halogenalkoxy})\text{carbonyl}$ ,  $(\text{Halogen-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{carbonyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Halogencycloalkyl})\text{carbonyl}$  mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen; oder  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$  oder  $-\text{CH}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  steht,



$R^8$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, iso-Propyl, Methylthio oder Trifluormethyl steht,

$n$  für 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt für 1 oder 2 steht,

$R^9$  für gegebenenfalls einfach bis fünffach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_2$ -Halogenalkyl oder  $C_1$ - $C_2$ -Halogenalkoxy mit jeweils 1 bis 5 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen, Hydroxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkoxyimino- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, oder bei zwei benachbarten Substituenten aus Difluormethylendioxy oder Tetrafluorethylendioxy,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Halogen und/oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiertes  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl oder  $C_3$ - $C_{10}$ -Bicycloalkyl,

oder unsubstituiertes  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkyl oder für einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl substituiertes  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und/oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl substituiert sein kann,

oder für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod und/oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl substituiertes  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkenyl oder  $C_2$ - $C_{20}$ -Alkynyl steht, wobei der Cycloalkylteil seinerseits gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Iod,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und/oder  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl substituiert sein kann,

$R^{10}$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_8$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Halogenalkoxy, Halogen- $C_1$ - $C_4$ -alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Halogenycycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen steht,

$R^{11}$  und  $R^{12}$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_8$ -Halogenalkyl, Halogen- $C_1$ - $C_4$ -alkoxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Halogenycycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

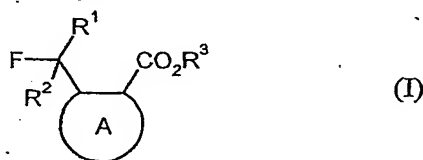
$R^{11}$  und  $R^{12}$  außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder  $NR^{15}$  enthalten kann,

$R^{13}$  und  $R^{14}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_8$ -Halogenalkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Halogencycloalkyl mit jeweils 1 bis 9 Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen stehen,

$R^{13}$  und  $R^{14}$  außerdem gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituierten gesättigten Heterocyclus mit 5 bis 8 Ringatomen bilden, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 weitere, nicht benachbarte Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder  $NR^{15}$  enthalten kann,

$R^{15}$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man fluormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (I)

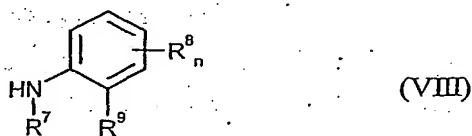


in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,

$R^3$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

in Anwesenheit einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels verseift, die freie Säure anschließend entweder in Gegenwart eines Chlorierungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels in das entsprechende Säurechlorid überführt oder die freie Säure direkt mit Anilin-Derivaten der Formel (VIII)

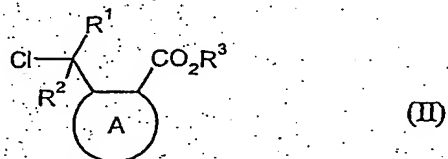


in welcher  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $n$  und  $R^9$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

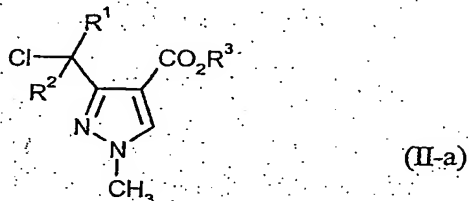
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel (I) gemäß dem Verfahren nach Anspruch 1 erhält.

## 13. Chlormethyl-substituierte Heterocyclen der Formel (II)



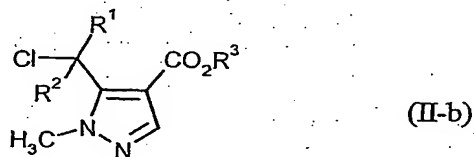
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

## 5 14. Verbindungen der Formel (II-a)



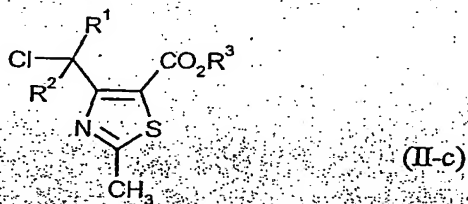
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

## 15. Verbindungen der Formel (II-b)



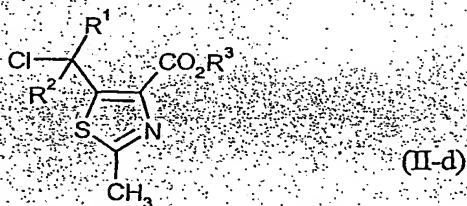
in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

## 16. Verbindungen der Formel (II-c)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

## 17. Verbindungen der Formel (II-d)



in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/011809

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/14 C07D263/34 C07D277/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 675 016 A (GALLENKAMP BERND ET AL) 7 October 1997 (1997-10-07) column 1, line 5 - line 8 column 3, line 12 - line 44 example 1	1-17
A	US 6 319 940 B1 (BUSCHHAUS HANS-ULRICH ET AL) 20 November 2001 (2001-11-20) column 1, line 8 - line 10 column 1, line 57 column 3, line 59 column 4, line 5 column 4, line 19 column 15, line 20 - line 42 examples 5, 12	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 December 2004

Date of mailing of the international search report

05/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/011809

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/070705 A (DUNKEL RALF ; KUCK KARL-HEINZ (DE); BAYER CROPSOURCE AG (DE); ELBE HA) 28 August 2003 (2003-08-28) cited in the application page 1, line 3 - line 5 page 2, line 1 - line 13 page 11, line 6 - line 10 examples	1-17
X	DE 39 34 924 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 25 April 1991 (1991-04-25) example 7 claim 1	13,15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/011809

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5675016	A	07-10-1997	DE 19544800 A1	05-06-1997
			CN 1161329 A , B	08-10-1997
			DE 59608829 D1	11-04-2002
			EP 0776889 A1	04-06-1997
			ES 2173241 T3	16-10-2002
			JP 9176126 A	08-07-1997
			US 5750721 A	12-05-1998
US 6319940	B1	20-11-2001	DE 19629828 A1	29-01-1998
			AU 3444197 A	10-02-1998
			BR 9710400 A	17-08-1999
			CN 1226244 A	18-08-1999
			WO 9803500 A1	29-01-1998
			EP 1443045 A1	04-08-2004
			EP 0915868 A1	19-05-1999
			HU 9903691 A2	28-04-2000
			JP 2000516917 T	19-12-2000
			RU 2194704 C2	20-12-2002
			US 2003078287 A1	24-04-2003
			US 6534532 B1	18-03-2003
WO 03070705	A	28-08-2003	DE 10215292 A1	28-08-2003
			CA 2476462 A1	28-08-2003
			WO 03070705 A1	28-08-2003
DE 3934924	A	25-04-1991	DE 3934924 A1	25-04-1991

BEST AVAILABLE COPY





A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D231/14 C07D263/34 C07D277/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 675 016 A (GALLENKAMP BERND ET AL) 7. Oktober 1997 (1997-10-07) Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 8 Spalte 3, Zeile 12 - Zeile 44 Beispiel 1	1-17
A	US 6 319 940 B1 (BUSCHHAUS HANS-ULRICH ET AL) 20. November 2001 (2001-11-20) Spalte 1, Zeile 8 - Zeile 10 Spalte 1, Zeile 57 Spalte 3, Zeile 59 Spalte 4, Zeile 5 Spalte 4, Zeile 19 Spalte 15, Zeile 20 - Zeile 42 Beispiele 5,12	1-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Dezember 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/01/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

BEST AVAILABLE COPY

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/070705 A (DUNKEL RALF ; KUCK KARL-HEINZ (DE); BAYER CROPSCIENCE AG (DE); ELBE HA) 28. August 2003 (2003-08-28) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3 - Zeile 5 Seite 2, Zeile 1 - Zeile 13 Seite 11, Zeile 6 - Zeile 10 Beispiele	1-17
X	DE 39 34 924 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 25. April 1991 (1991-04-25) Beispiel 7 Anspruch 1	13,15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/011809

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5675016	A	07-10-1997	DE 19544800 A1	05-06-1997
			CN 1161329 A , B	08-10-1997
			DE 59608829 D1	11-04-2002
			EP 0776889 A1	04-06-1997
			ES 2173241 T3	16-10-2002
			JP 9176126 A	08-07-1997
			US 5750721 A	12-05-1998
US 6319940	B1	20-11-2001	DE 19629828 A1	29-01-1998
			AU 3444197 A	10-02-1998
			BR 9710400 A	17-08-1999
			CN 1226244 A	18-08-1999
			WO 9803500 A1	29-01-1998
			EP 1443045 A1	04-08-2004
			EP 0915868 A1	19-05-1999
			HU 9903691 A2	28-04-2000
			JP 2000516917 T	19-12-2000
			RU 2194704 C2	20-12-2002
			US 2003078287 A1	24-04-2003
			US 6534532 B1	18-03-2003
WO 03070705	A	28-08-2003	DE 10215292 A1	28-08-2003
			CA 2476462 A1	28-08-2003
			WO 03070705 A1	28-08-2003
DE 3934924	A	25-04-1991	DE 3934924 A1	25-04-1991

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**